

506/512

特許協力条約に基づいて公開された国際出願
Rec PCT/PTC 02 SEP 2004

506512

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年9月12日 (12.09.2003)

PCT

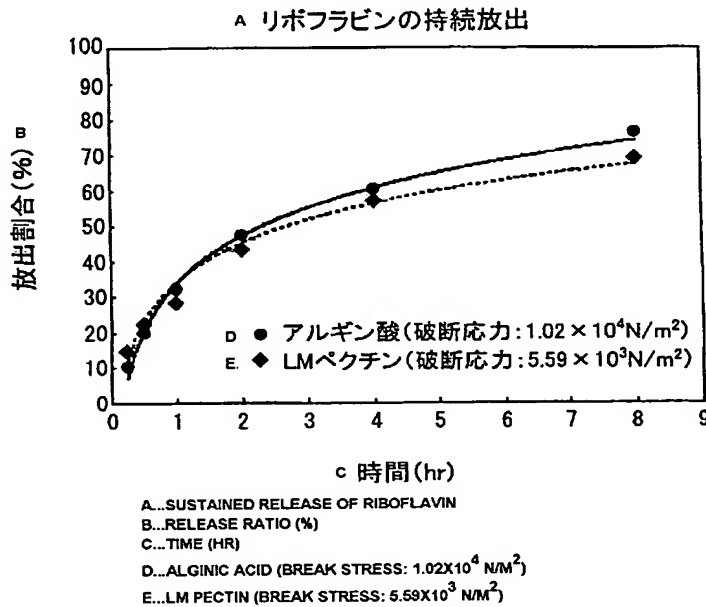
(10) 国際公開番号
WO 03/074086 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 47/36, 9/08, 47/04, 47/02, 47/32, 47/34, 31/43, 31/7048, 31/65, 31/545, 31/496
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/02410
- (22) 国際出願日: 2003年3月3日 (03.03.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2002-57943 2002年3月4日 (04.03.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社メドレックス (MEDRX CO., LTD.) [JP/JP]; 〒769-2702 香川県大川郡白鳥町松原1055番地 Kagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 横山 英輝 (YOKOYAMA, Hideakira) [JP/JP]; 〒770-0866 徳島県徳島市末広五丁目1番12-5-103 Tokushima (JP). 平田 彰彦 (HIRATA, Akihiko) [JP/JP]; 〒772-0017 徳島県鳴門市撫養町立岩字元地87番地302 Tokushima (JP). 濱本 英利 (HAMAMOTO, Hidetoshi) [JP/JP]; 〒771-0207 徳島県板野郡北島町新喜来字中竿40-24 Tokushima (JP). 山崎 啓子 (YAMAZAKI, Keiko) [JP/JP]; 〒769-2515 香川県大川郡大内町田313-31 Kagawa (JP). 藤井 尊 (FUJII, Takeru) [JP/JP]; 〒772-0051 徳島県鳴門市鳴門町高島字南446番地 Tokushima (JP).
- (74) 代理人: 小谷 悦司, 外 (KOTANI, Etsuji et al.); 〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島2丁目2番2号 ニチメンビル2階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続葉有]

(54) Title: LIQUID MATRIX UNDERGOING PHASE TRANSFER IN VIVO AND LIQUID ORAL PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 生体内で相転移する液状マトリックスおよび液状経口製剤



(57) Abstract: It is intended to provide a liquid matrix for medicinal use in which a drug can be easily solubilized, dispersed or suspended and which can be easily swallowed because of being a liquid, has favorable working properties in sterilization and so on and a high stability, also exhibits an effect of masking bitterness, and gels *in vivo* so as to control the release speed, and liquid oral preparations using the same. Namely, a liquid matrix which is a liquid auxiliary facilitating the swallowing of a drug, characterized by containing a water-soluble polymer gelling under acidic conditions and the break stress of the gel being about $3.0 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ or more. Liquid oral preparations having favorable slow release properties even though being a liquid.

[続葉有]



WO 03/074086 A1



DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 補正書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 薬剤を容易に可溶化、分散化或いは懸濁化することができ、液状であるため嚥下が容易であり、滅菌等の操作性が高く安定であり、苦味のマスキング効果も有し、且つ生体内でゲル化することにより薬剤の放出速度を制御できる液状の医薬用マトリックスおよびこれを利用した経口液状製剤を提供する。本発明に係る液状マトリックスは、薬剤の嚥下を容易にする液状の補助剤であって、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子とを含み、そのゲルの破断応力が約 $3.0 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 以上であることを特徴とする。また、本発明に係る経口液状製剤は、液状であるにも拘わらず高い徐放性を有する。

明細書

生体内で相転移する液状マトリックスおよび液状経口製剤

技術分野

本発明は、生体内で液体状態からゲルへ相転移することにより薬剤の放出を制御することができる液状マトリックス、及び当該液状マトリックスと薬剤とを含有する経口液状製剤に関する。即ち本発明は、経口投与可能な液状マトリックスであり、胃内でゲル化することにより薬剤の放出速度を制御する作用を発揮することができるものである。

また、本発明は、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子水溶液を、徐放性を有する経口液状製剤の構成成分として使用する方法に関する。

背景技術

一般に、投薬形態の多くは経口投与であり、その剤形は、散剤、顆粒剤、丸剤、錠剤、カプセル剤などの固形製剤が中心となる。

しかし、元々薬剤の服用が困難な幼児や老人、また脳卒中後遺症、外傷性脳挫傷、脳性麻痺やパーキンソン病といった疾病や老化などの原因により嚥下障害を有する患者には、服用し易い液状製剤が好まれる。

一方、近年、薬剤の有する副作用等を考慮して、薬剤を所望の場所（小腸や患部など）で放出させる技術であるドラッグデリバリーシステムの開発が盛んである。即ち、製剤の組成を工夫することにより、消化管内で消化されることにより製剤が崩壊する速度等を利用して、薬剤の放出速度を制御することが行われている。例えば、特開平 8-231435 号公報には、生体内分解に応じて薬剤が放出される生体内分解性高分子ヒドロゲルが記載されている。

しかし、従来、液状製剤であると同時に、薬剤の放出速度を制御することができる技術はなかった。つまり、固形製剤では、一般に消化管内で消化されることにより製剤が崩壊する速度を利用して薬剤の放出速度を制御できるが、液状製剤の場合には、元々薬剤が可溶化等されているため放出速度を制御することは甚だ

考えがたい。

例えば、特開平 8-231435 号公報に記載の製剤は、生体内での薬剤放出を制御するために水溶性高分子を構成成分としているが、結局はゲル製剤であるために、嚥下障害患者等にとっては摂取し易いものではない。

これに対し、幼児、老人、嚥下障害者や薬剤服用量の多い患者にとって液状製剤の経口投与は最も有効な投与方法であるが、液状製剤は、薬剤の徐放性を有さずその薬効を持続させることができないので、服用回数を減らすことができない。また、液状製剤は、薬剤の吸収性が良く血中濃度が急激に上昇しやすいため、副作用を生じることがある。従って、これら液状製剤が有する本質的な問題を解決することができれば、本来の特徴である服用の容易性に加え、服用回数の軽減や副作用を軽減するなど治療効果を高めることができ、患者のコンプライアンスを向上させるなど、医療上多くの利点を享受できる。

また、薬剤の中には難溶性のものや可溶化されたときの安定性が悪いものも数多く見られ、液状製剤とするには本質的な問題を有するものがある。更に、薬剤等が有する苦味をマスキングすることができれば、幼児等への薬剤投与の抵抗を軽減することができる。

ところで、特開平 8-99885 号公報には、制酸性物質及びアルギン酸塩からなり、炭酸マグネシウムを含んでいてもよい粘度安定水性制酸性組成物が開示されている。しかし、当該組成物は、初めから一定以上の粘度を有するゲル（アルギン酸マグネシウム等）であり、必ずしも嚥下が容易なものではない。また、ゲル状物質は高圧又は高熱下でゲルと水とが分離するため、滅菌操作が容易ではないという薬剤製造上における大きな難点を有する。

更に、アルカリ土類金属等の酸中和剤（制酸性物質）を含んだ製剤は、特許第 2710375 号公報にも開示されている。当該製剤は酸性 pH 下で凝集ゲルを形成し得るペクチンと、緩衝剤、酸中和剤からなり、胃内で浮遊性のラフトを形成し、胃内の酸性環境下でラフトを形成することによって胃内容物が食道へ逆流することを防止すると共に、薬効を持続させることが意図されている。特公昭 46-21672 号公報にも制酸剤とゲル化剤を含む組成物が開示されており、やはり薬効の持続が意図されている。

しかし、これらは多量の制酸性物質を含むために、胃内が中和されることによって十分な強度を有するゲルを形成することができず、薬効の持続性は充分でない。その上、飲用すべき量が多いため、投与に対する患者のコンプライアンスが得られ難い。そして何よりも、胃粘膜障害等から胃潰瘍等へ到った場合には、もはや制酸剤のみの投与では根本的治療とはならないことから、胃潰瘍等の治療剤にはなり得ないという欠点がある。

ところで、近年、ヒト胃粘膜よりヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) と命名された菌が分離され、これが胃炎の原因のおよそ80%以上に関わっていること、また、消化性潰瘍、特に、十二指腸潰瘍の再発の大きな原因の1つであることも明らかになってきた。更に、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染が持続すると胃粘膜萎縮が進展すると共に上皮化生を生じ、胃癌へと進行することが判りつつある。

従って、このヘリコバクター・ピロリ（以下、「H. ピロリ」という）を除菌することが、胃炎や胃潰瘍等の根本治療となることから、米国のFDAは、1995年に、マクロライド系の抗生物質であるクラリスロマイシンと、胃酸分泌阻害剤としてオメプラゾール或いはラニチジンピスマスとの併用療法によるH. ピロリの除菌治療を勧奨した。わが国においても、5年後の2000年9月に、プロトンポンプ阻害剤のランソプラゾールに、ラクタム系のアモキシシリンおよびマクロライド系のクラリスロマイシンという2種類の抗生物質を組み合わせた3剤併用投与が、胃・十二指腸潰瘍でのH. ピロリ感染の除菌療法として認められた。これ以降、2002年2月には上述のオメプラゾールを使った3剤併用療法も承認されるなど、H. ピロリの除菌治療は、十二指腸炎、洞びらん、びらん性十二指腸炎や消化性潰瘍など多数の病変の根治治療法として広がっている。

しかし、H. ピロリに使用される抗生物質は強酸性条件に弱いことから、多量投与することによって抗菌活性を補わざるを得ない。その一方で、抗生物質を大量投与すれば副作用が生じやすい。そこで、H. ピロリの除菌治療では、抗菌剤にプロトンポンプ阻害剤を併用して胃酸分泌を低下させ、抗菌剤の利用率を高めることが重要となる。

ところが、このプロトンポンプ阻害剤には、胃酸分泌能低下に伴う障害や、胃内の雑菌繁殖、投与後における胃の膨満、リバウンドによる胃酸の急激な分泌を原因とする逆流性食道炎の発生などの副作用があるにも拘わらず、H. ピロリの除菌治療に用いられる投与量は通常使用される量の倍以上とかなり多量である。また、プロトンポンプ阻害剤に対して全く効果のない患者がおよそ数%程度いることも、除菌治療を阻害する要因となっている。

また、胃や十二指腸における潰瘍に対しては、H. ピロリの除菌治療以外にも、潰瘍自体を治療することも行なわれている。ところが、従来の潰瘍治療剤は、経口摂取された後に消化管より吸収され、門脈を経て肝臓で代謝された上で血液により患部に運搬されて潰瘍を生じた粘膜上皮細胞に作用するものであり、主として直接患部に治療効果を及ぼすものではなかった。従って、薬剤の利用率が低いばかりでなく、副作用の問題を避けることができなかった。

上述した様に、これまでも薬剤放出性を考慮したゲル製剤や、胃内でゲル化する製剤は知られていたが、液状であり且つ薬剤徐放性をも享有する製剤はなかった。

また、胃炎等の原因とされるH. ピロリ感染の治療法として、重篤な副作用が生じ得るプロトンポンプ阻害剤を投与しない方法が求められていた。更に、副作用が少なく効果が高い胃潰瘍および十二指腸潰瘍の治療方法も求められていた。

そこで、本発明が解決すべき課題は、薬剤を容易に可溶化、分散化或いは懸濁化することができ、液状で嚥下が容易であり、滅菌等の操作性が高く安定であり、薬剤の苦味等をマスキングする効果も有し、且つ生体内でゲル化することにより薬剤の放出速度を制御し得る様な液状の医薬用嚥下補助剤としての液状マトリックスを提供することにある。

また、本発明では上記液状マトリックスを利用した液状製剤を提供することも目的の一つとするが、特に、本発明の課題は、より優れた除菌方法が求められていたH. ピロリに対して有効な液状製剤、並びに胃潰瘍および十二指腸潰瘍の治療効果を有する液状製剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく製剤の構成成分につき鋭意研究を重ねたところ、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子を利用し、ゲル化後の破断応力を適切に規定すれば、上記課題が解決できることを見出して、本発明を完成した。

即ち、本発明の液状マトリックスは、薬剤の嚥下を容易にする液状の補助剤であって、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子を含み、そのゲルの破断応力が約 $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上（好ましくは $2.00 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 以上）であることを特徴とする。当該構成の製剤であれば、液状であるにも拘わらず、投与後に胃内で相転移して薬剤の徐放性を発揮することができる。

上記液状マトリックスのゲル化前の粘度としては、 $3.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下（より好ましくは約 $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下）であることが好ましい。低粘度製剤であれば、嚥下障害患者等に対しても苦痛をより低減しつつ投与でき、患者のコンプライアンスを得られ易いからである。

また、本発明の液状マトリックスは、酸性条件下で多価金属陽イオンを遊離する不溶性塩類を含有するものが好ましく、当該不溶性塩類としては、無機酸のアルカリ土類金属塩が好ましい。更に、本発明の液状マトリックスに含まれる上記水溶性高分子としては、その化学構造中にカルボキシル基および／またはスルホン酸基を有するもの（カルボキシル基とスルホン酸基の両方が含まれていてもよい。）が好ましく、具体的にはアルギン酸塩、ペクチン、アルギン酸若しくはその塩とペクチンとの組合わせ、またはジェランガム若しくはジェランガムとペクチンとの組合わせが好ましい。胃内において、規定値以上の破断応力を有するゲルをより確実に形成させ、高い薬剤徐放性を発揮せしめるためである。

本発明に係る経口液状製剤は、上記液状マトリックスと薬剤とを含有することの特徴とし、上記液状マトリックスの特性をそのまま有する。即ち、特に、液状製剤であって薬剤の苦味等がマスキングされていることから嚥下が容易である上に、胃内でゲル化することによって薬剤の徐放性を示すという特徴を享有する。

上記薬剤としては、抗H. ピロリ活性を示すものが好適である。当該経口液状製剤は、従来のH. ピロリの除菌治療方法とは異なり、プロトンポンプ阻害剤が不要であるのに加えて、多量投与を必要とする一方で副作用を生じ易い抗生物質を低減することができ、且つ薬理作用を持続させることができるという高い効果

を示す。

この様な抗H. ピロリ活性を示す薬剤の具体例としては、ペニシリン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、セファム系の抗生物質およびピリドンカルボン酸系合成抗菌剤からなる群より選択される1種以上、更には、アモキシシリン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、塩酸ミノサイクリン、セファクロル、セファレキシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、レボフロキサシンからなる群より選択される1種以上を挙げることができる。これらは高い抗H. ピロリ活性を示すにも拘わらず強酸性環境に弱いことから、従来の投与方法では十分にその抗菌活性を発揮することができなかった。しかし、本発明に係る液状マトリックスを利用した経口液状製剤であれば、副作用を示さない範囲までこれら薬剤の投与量を低減することができ、その抗菌活性を発揮させることができる。

上記経口液状製剤は、本発明に係る液状マトリックスが示す最大の特徴である薬剤徐放性を当然に有し、また、この点が従来の液状製剤に対して顕著に優れる特徴でもある。

上記薬剤としては、胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有するものも好適である。斯かる液状薬剤であれば、胃内で液状マトリックスがゲル化することによって患部を被覆保護することができ得る上に、薬剤を持続的に徐放して患部に直接薬剤を作用させることができることから、治療効果が高く副作用も低減することが可能である。また、十二指腸潰瘍の治療においては、胃の幽門前庭でゲル化した本発明の液状製剤は、持続的に薬剤を徐放することによって幽門部から十二指腸に作用させることが可能であり、また、蠕動によって徐々に十二指腸へ運搬されたゲル化製剤が、十二指腸の患部に絡みつくことによって被覆し、薬剤を患部へ直接徐放することも考えられる。よって、当該液状製剤は、胃潰瘍および十二指腸潰瘍の治療剤として非常に有用である。

胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する上記薬剤としては、防御因子促進型のものが好ましい。胃潰瘍または十二指腸潰瘍治療のための、本発明に係る液状マトリックスを利用した液状製剤では、防御因子促進型の薬剤の治療効果が高いことが、後述の実験により明らかにされているからである。

上記防御因子促進型の薬剤としては、プロスタグランジン類が好ましい。プロ

スタグランジン類は、粘膜血流の増加効果や粘液分泌能の亢進効果などを有し、既に胃潰瘍や十二指腸潰瘍の治療薬として実績があるからである。

上記経口液状製剤は、本発明に係る液状マトリックスを構成成分とすることから、当然に薬剤徐放性を有し、また、この点が従来の液状製剤に対して顕著に優れる特徴でもある。

更に、本発明に係る方法は、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子水溶液を、徐放性を有する経口液状製剤の構成成分として使用することを特徴とする。本発明方法も、本発明に係る液状マトリックスの特徴をそのまま示す。

本発明に係る液状マトリックスの最大の特徴は、通常の状態では液状であるために比較的多量の薬剤を添加することができ、且つ嚥下が容易である一方で、経口投与後、胃内でゲル化することにより薬剤を徐々に放出することができ、その薬効を持続させることが可能な点にある。即ち、本発明に係る液状マトリックスは、液状のまま食道を経由して胃へ入ると、胃酸による強酸性によってその構成成分である水溶性高分子がゲル化するものである。

従って、本発明に係る経口液剤では、従来の液状製剤のように胃に至ると直に小腸へ送られてその活性成分である薬剤が吸収され、薬剤の血中濃度等が急激に高まった後に急激に低下するようなことがなく、胃の蠕動により徐々に小腸へ送られることにより薬剤の吸収や薬効の発現が持続的に行われることとなる。

以下に、斯かる特徴を発揮する本発明の実施形態、及びその効果について説明する。

「酸性条件下でゲル化する水溶性高分子」とは、薬理上許容されるものであり且つ胃酸によりゲル化するものであれば特に限定されないが、例えばアルギン酸またはその塩、ペクチン、ジェランガム或いはこれらの組合わせ等を挙げることができる。更には、アラビアガム、カラギーナン、タマリンド種子ガム、グアーガム、キサントガム、カードラン、ヒアルロン酸あるいはローカストビーンガム等の様にそれ自体では酸性条件下でゲル化しないものでも、ジェランガム等と組合わせることにより酸性条件下でゲル化するものも挙げることができる。その様な組合わせでは、ジェランガムとペクチン、カラギーナンあるいはローカストビーンガムの組合わせが好適である。また、アルギン酸またはその塩とローカス

トビーンガムとの組合わせも好適である。

より高い徐放性を発揮させるため、高い物理的強度のゲルを形成させるには、多価金属陽イオンにより水溶性高分子を架橋させることが好ましい。この場合に使用される水溶性高分子は、通常の状態では水溶性であり、多価金属陽イオンの添加によりゲル化するものであれば特に限定はされないが、薬理上許容されるものであることが必要である。このような水溶性高分子としては、例えばアルギン酸ナトリウムやアルギン酸プロピレングリコール等のアルギネート；カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール等のビニル系；カルボキシメチルセルロースガム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース等のセルロース誘導体；こんにゃくマンナン、ペクチン、カラギーナン、グアーガム等の植物系多糖類；デキストラン等の微生物系多糖類；及びこれらの2種以上の組合わせを挙げることができる。

これら水溶性高分子が多価金属陽イオンによりゲル化するメカニズムは必ずしも明らかではないが、例えば高分子中の2つのカルボキシル基が多価金属陽イオンにより配位結合的に架橋されるエッグボックス・モデルが提唱されている。このモデルによれば、高分子中に存在する2個のカルボキシル基が1個の二価陽イオンで配位結合的に架橋され、水溶性高分子はゲル化する。従って、高分子中に存在するカルボキシル基に対して二価陽イオンが十分量存在すれば架橋密度が高いゲルが得られ、反対に二価陽イオンの量を少なめに抑えれば、架橋密度の低いゲルが得られる。従って、「多価金属陽イオンによりゲル化する水溶性高分子」中に存在するカルボキシル基の存在量を把握した上で「酸性条件下で多価金属陽イオンを遊離する不溶性塩類」と「多価金属陽イオンによりゲル化する水溶性高分子」の含有量を決定することにより、胃内で形成されるゲルの性質をコントロールすることが可能となり、ひいては薬剤の徐放性を制御することができる。また、上記のエッグボックス・モデルを考慮すれば、本発明に使用される「多価金属陽イオンによりゲル化する水溶性高分子」は、その構造中にカルボキシル基又はスルホン酸基（これら両方を含むものであっても良い。）を有するものであることが好ましい。

これらの中でも特に好ましいのは、アルギン酸、アルギン酸塩、ペクチン、ア

ルギン酸またはその塩とペクチンとの組合わせ、ジェランガム、ペクチンとジェランガムの組合わせ、カラギーナンとローカストビーンガムとの組合わせ、並びにジェランガムとアラビアガムとの組合わせであり、アルギン酸ナトリウムやジェランガムが最適である。ペクチンでは、物理的強度の高いゲルが求められる場合には、メチル化度の低いLMペクチンが好ましく、それ程の物理的強度が望まれない場合には、HMペクチンを使用してもよい。

また、ゲルの物理的強度は、水溶性高分子の選択や多価金属陽イオンの添加以外にも、2種以上の水溶性高分子の組合わせによっても調節することができる。例えば、アルギン酸またはその塩とペクチンや、ジェランガムとペクチン、カラギーナンとローカストビーンガムとを組合わせ、その配合割合を工夫することにより、生体内において高い物理的強度を有するゲルを形成させることができる。生体内で高い物理的強度のゲルに変換された液状マトリックスは、胃内で直に崩壊することなく胃蠕動によって小腸へ移行され、小腸以降において徐々に崩壊することにより、高い薬剤徐放性を発揮する。

更に、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコールブロック共重合体等；ゼラチン、カゼイン、コラーゲン等の動物系蛋白質；可溶性でんぷん、メチルでんぷん等のでんぷん系等の水溶性高分子を添加することによって、液状マトリックス自体やゲルの改質を図ることもできる。

また、本発明の液状マトリックスを抗H. ピロリ製剤に応用した場合には、薬剤を単に水で飲用したときよりも活性薬剤が長く胃内に残留するため、従来の3剤併用投与の場合よりも薬剤が本来有する活性を有効に発揮させることができる。更に、本発明の液状マトリックスが胃内でゲル化する際には、胃の粘液層とも架橋し、長く薬効を発揮する可能性もある。即ち、H. ピロリは、自身も強酸性に弱いことから胃の表面粘膜層に守られているが、この粘液層とゲルが密着することによって、本発明の抗H. ピロリ経口液状製剤に含まれる薬剤は、胃酸の影響を受けることなく薬効を発揮できる可能性がある。

以上のように、水溶性高分子の選択や組合わせ、及び金属陽イオンの添加の有無やその添加量を調節することにより、胃内で徐々に崩壊する性質や胃内では安定で且つ小腸等で崩壊する性質といった様々な特性を有するゲルを生体内で形成

させることができ、薬剤の活性を最大限に発揮させることができるような徐放性の制御が可能となる。

本発明の液状マトリックスがゲル化した後の物理的強度の目安として、その破断応力が約 $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ であることが必要である。破断応力がこれ以下であると、薬剤の徐放性が保てないからである。ここで「約 $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上」とは、小数点第2位を四捨五入することによって $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上となる数値をいい、具体的には $2.95 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上の値をいう。当該破断応力は $8.70 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上が好ましく、最適には $2.00 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 以上である。

本発明に含有させる水溶性高分子の濃度と液状マトリックスの粘度やゲルの物理的強度との関係は、水溶性高分子の性質によって大きく異なるため、当該濃度は、特に限定されない。しかし、一般的には、当該濃度は $0.01 \sim 10$ 質量%であることが推奨される。

本発明で使用される「酸性条件下で多価金属陽イオンを遊離する不溶性塩類」は、中性及び弱塩基性の水系溶液中では不溶性又は難溶性を示すが、酸性条件下で溶解して多価金属陽イオンを遊離する性質を有する。当該不溶性塩類は、薬理上許容されるものであれば特に限定されないが、二価又は三価の金属陽イオンを含有するものが好適であり、例えば、炭酸バリウム、硫酸バリウム、炭酸ストロンチウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸二水素マグネシウム、珪酸アルミン酸マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム等の無機酸のアルカリ土類金属塩；合成珪酸アルミニウム、リン酸アルミニウム等の無機酸の軽金属塩；水酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル等の水酸化物；酸化マグネシウム等の酸化アルカリ土類金属；合成ヒドロタルサイト；ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテートやジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート；ショ糖エステルアルミニウム塩などを挙げることができる。

ここで「不溶性」とは、一般的に 1 g の試料を溶解するために $10,000 \text{ g}$ 以上の水を必要とするものをいい、「難溶性」とは、 1 g の試料を溶解するために $1,000 \sim 10,000 \text{ g}$ の水を必要とするものを示すが、本発明が有する目的が達

成できる範囲であれば、不溶性塩類の溶解度は、これら以上であってもよい。

上記「不溶性塩類」の含有量は、液状マトリックス又は医療製剤の全体質量に対して約10質量%以下が好ましく、より好ましくは約5質量%以下である。ここで「約」とは、四捨五入することによりその数字となることを表し、例えば「約10質量%以下」とは、具体的には「10.5質量%未満」をいう。また、含有させる「不溶性塩類」の下限量は、含有させる「金属陽イオンによりゲル化する水溶性高分子」の量及び胃内でのゲルの所望する架橋の程度により定められる。

水溶性高分子がその構造中に有するカルボキシル基又はスルホン酸基と不溶性塩類が有する多価金属陽イオンとのモル比は、前者1に対して後者1～10であることが好ましく、更に好ましくは前者1に対して後者3～5である。

本発明に係る液状マトリックスは、水に「酸性条件下でゲル化する水溶性高分子」を溶解させることにより調製される。

ここで使用される「水」は、薬理上許容される水系溶媒であれば特に限定されないが、好ましくは蒸留水や生理食塩水を挙げることができ、更には蒸留水が好ましい。

本発明に係る液状マトリックスに「酸性条件下で多価金属陽イオンを遊離する不溶性塩類」を含有させるにあたっては、まず水に水溶性高分子を溶解し、次いで不溶性塩類を加える態様が好ましい。不溶性塩類は水に不溶又は難溶であるからである。また、不溶性塩類を液状マトリックス中で均一に分散させるために、超音波処理等を行ってもよい。更に、調製された液状マトリックスは、薬理上使用されるために高圧滅菌等の滅菌処理を施されることが好ましい。

また、不溶性塩類を含有させる場合、本発明に係る液状マトリックスの液性は、不溶性塩類が溶解しないように中性又は塩基性であることが必要であり、添加される薬剤の安定性を考慮すれば中性又は弱塩基性であることが必要である。更に、添加される薬剤等が多価金属陽イオンを含んでいたり酸性を示す場合には、予めその性質を考慮して、液状マトリックスのpHを調整する必要もある。当該調整に使用される酸又は塩基は、薬理上許容されるものであれば特に限定されないが、塩酸や水酸化ナトリウム溶液を使用することが好ましい。

本発明に係る液状マトリックスは、その目的に応じて、薬理上許容されるもの

であれば、塩類、界面活性剤、着色剤、香料、酸味料、甘味料、防腐剤（パラベン、安息香酸ナトリウム等）等を添加されてもよく、これによって本発明の範囲は何ら限定されるものではない。

調製された液状マトリックスの粘度は、 $3.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、更に約 $2.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、更に約 $1.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、特に $1.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましい。粘度がこの範囲以上になると、幼児や嚥下障害を有する患者が本発明に係る液状マトリックスを嚥下するにあたり、苦痛を伴うこととなるからである。従って、より嚥下が困難な患者に対しては、液状マトリックスの粘度は、より低いことが推奨される。ここで「約 $2.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下」とは、小数点以下を四捨五入することによって $2.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下となる数値をいい、具体的には $2.5 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 未満をいう。同様に「約 $1.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下」とは、 $1.5 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 未満をいう。

本発明の経口液状製剤に液状マトリックスと共に配合される「薬剤」は、特に限定されることはなく、1種の単独配合はもとより2種以上を複数配合してもよい。可溶性で安定なものであれば、そのまま混和して使用し、難溶性であればシクロデキストリンなどを使用した抱接体とし、可溶化すると共にその安定化を図ればよい。また、難溶性のものは、そのまま分散化或いは懸濁化してもよい。即ち本発明の液状マトリックスは、薬剤に対して分散効果を有しているので、薬剤が不溶性又は難溶性のものであっても薬剤をその中で分散させることができ、薬剤の沈殿等を抑制することができる。

本発明の経口液状製剤に配合される「薬剤」としては、例えば催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、総合感冒剤などの神経系用薬；不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、高脂血症用剤などの循環器用薬；呼吸促進剤、鎮咳剤、去痰剤、鎮咳去痰剤、気管支拡張剤などの呼吸器用薬；止瀉剤、整腸剤、消化性潰瘍剤、健胃消化剤、下剤、利胆剤、胃潰瘍および十二指腸潰瘍治療剤などの消化器用薬；各種ホルモン剤；泌尿器用剤、生殖器官用剤、子宮収縮剤などの泌尿生殖器官及び肛門用薬；ビタミン剤、滋養強壮剤、血液・体液用薬、肝臓疾患用剤、解毒

剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、酵素製剤、糖尿病用剤、細胞賦活用薬、腫瘍用薬、アレルギー用薬、抗H. ピロリ剤を含む抗生物質、化学療法剤、生物学的製剤、寄生動物用薬、阿片アルカロイド系麻薬、非アルカロイド系麻薬などの代謝性医薬品等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

また、当該薬剤として、小児喘息の治療に用いられる dl-塩酸メチルエフェドリン、ノスカピン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、リン酸ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイン・エフェドリン配合剤などを本発明の液状マトリックスに配合させれば、薬剤活性を持続させ投与回数を減らすことができるので、幼児の治療に非常に有効である。

更に、末期癌患者の終末治療には、癌性疼痛を緩和する目的でモルヒネ系製剤やコデイン系製剤などが単独或いは組合わせて投与されるが、これらは固形製剤である。末期癌患者には飲み易い液剤が望ましいが、これらを液剤とすると持続性を持たせることができない。しかし、本発明の液状マトリックスを利用すれば、これらを持続性疼痛緩和剤として患者に投与することができる。

更に、胃潰瘍や胃炎に使用する場合、消炎性潰瘍用剤として、メチルチオニン製剤、アズレン製剤、生薬エキス製剤、或いはアセグルタミド、アルジオキサ、ウロガストロン、エカベトナトリウム、塩酸セトラキサート、塩酸ピレンゼピン、塩酸ベネキサート、エンプロスチル、オルノプロスチル、ゲファルナート、スクラルファート、スルピリド、ソファルコン、テプレノン、とロキシピド、プラウノトール、プログルシド、ボラプレジック、マレイン酸イルソグラジン、ミソプロストール等を挙げることができる。

上記にかかわらず、「薬剤」として抗H. ピロリ活性を示すものを配合した経口液状製剤は、特に効果が高い。即ち、本発明の経口液状製剤はあくまで「液状」であることから、老人や嚥下障害者に対しても投与が容易であり、また、胃内へ取り込まれた後は直に複雑な絨毛構造を有する胃壁にむら無く広がり、ゲル製剤等などでは侵入し難い陰窩部（クリプト）へも入り込み、その後、胃底線から分泌される胃酸の中心となる塩酸が示す強酸性によりゲル化する。よって、本発明の液状製剤は、胃内細部に亘って胃粘膜を保護し、且つ患部で薬効成分を持続的に徐々に放出することが可能となるので、胃炎や胃潰瘍等の疾患に非常に有効で

ある。更に、本発明の液状マトリックスが胃内でゲル化する際には、胃の粘液層とも架橋し、長く薬効を発揮する可能性もある。即ち、H. ピロリは、自身も強酸性に弱いことから胃の表面粘膜層に守られているが、この粘液層とゲルが密着することによって、本発明の抗H. ピロリ経口液状製剤に含まれる薬剤は、胃酸の影響を受けることなく薬効を発揮できる可能性がある。

「抗H. ピロリ活性を示す薬効成分」としては、H. ピロリに対して有効であり薬理上許容されるものであれば特に制限なく使用できるが、例えば、アモキシシリン等のペニシリン系抗生物質；クラリスロマイシン，ロキシスロマイシン，アジスロマイシン等のマクロライド系抗生物質；塩酸ミノサイクリン等のテトラサイクリン系抗生物質；セファクロル，セファレキシン，セフジニル等のセファム系抗生物質；およびオフロキサシン，トシル酸トスフロキサシン，レボフロキサシン，ノルフロキサシン，ガチフロキサシン等のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤；メトロニダゾール等を挙げることができ、これらから1種以上を選択して使用することができる。

これらのうち特に好ましいものとしてアモキシシリン，クラリスロマイシン，ロキシスロマイシン，塩酸ミノサイクリン，セファクロル，セファレキシン，オフロキサシン，トシル酸トスフロキサシン，レボフロキサシンを挙げることができ、また、これらを2剤以上複数併用して投与することも推奨されるが、H. ピロリに対して抗菌活性が強いものであれば、これにより何ら制限されるものではない。

また、上記にかかわらず、「薬剤」として胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有するものを配合した経口液状製剤も、特に高い効果を示す。従来の抗潰瘍製剤と異なり、薬剤を直接患部へ持続的に徐放できるため、薬剤の利用率が高く且つ副作用を低減できるからである。

「胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する薬剤」は、主に胃酸分泌そのものを抑制し、潰瘍の原因となる攻撃因子を抑制する「攻撃因子抑制型」の薬剤と、主に胃粘膜の保護効果や潰瘍部位の修復を促す効果等を有する「防御因子促進型」の薬剤に分類することができるが、本発明で使用される薬剤は、薬事上許容されるものであれば特に制限されない。但し、水酸化アルミニウムや炭酸水素

ナトリウム等、胃酸そのものを直接中和する制酸剤は使用しないことが好ましい。本発明に係る液状マトリックスのゲル化が阻害され、薬剤徐放性が発揮されないおそれがあるからである。

上記「攻撃因子抑制型」の胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する薬剤としては、例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤；シメチジン、ラニチジン、ファモチジン等のH₂ブロッカー；ピレンゼピリン等の選択的ムスカリン受容体拮抗薬；プログルミド、セクレチン、ウロガストロン等の抗ガストリン薬などを挙げることができる。また、「防御因子促進型」の胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する薬剤としては、例えば、スクラルファートやアズレン等の潰瘍病巣保護薬；アルジオキサ、ゲファルナート、エカベトナトリウム、L-グルタミン等の組織修復促進薬；テプレノン、プラウノトール、オルノプロスチル、エンプロスチル、レバミピドなどの粘液産生・分泌促進薬；塩酸セトラキサート、ソファルコン、スルピリド、塩酸ベネキサートベータデクスなどの胃粘膜微小循環改善薬；アズレンスルホン酸ナトリウム等の局所的抗炎症薬；PGE₁（アルプロスタジールアルファデクス）やPGE₂等のプロスタグランジン類などを挙げることができる。

「攻撃因子抑制型」の薬剤と「防御因子促進型」の薬剤とでは、「防御因子促進型」薬剤がより好ましい。胃酸分泌そのものを抑制すると、胃酸による本来の防御能等も低減されるため、雑菌等の感染のおそれがあるからである。

上記「胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する薬剤」としては、プロスタグランジン類が特に好ましい。従来、消化管潰瘍薬として実績があるばかりでなく、プロスタグランジン類を含む本発明に係る液状製剤の効果が、後述の実施例により実証されているからである。

本発明の液状マトリックスに薬剤を配合する時期は特に限定されず、服用される際に混和するものであってもよい。例えば、水に溶解されること等により安定性が損なわれる薬剤については、服用直前に混和することが好ましい。

本発明の液状マトリックスに薬剤を配合しても、配合前後の粘度は殆ど変化するものではないが、配合後の粘度は液状マトリックスと同様に、 $3.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、更に約 $2.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であること

が好ましく、更に約 $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、特に $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましい。また、高圧滅菌等の滅菌処理は、薬剤の配合後に行ってもよい。

本発明は以上の様に構成されており、本発明に係る液状マトリックスは、液状であり苦味等のマスキング効果も有するため薬剤の嚥下補助剤として有用である上に、生体内でゲル化することによって薬剤徐放性をも示す。

従って、本発明に係る液状マトリックスを構成成分とする液状経口製剤は、上記効果をそのまま享有し、嚥下し易いのみでなく薬剤徐放性をも有するので、副作用が強い薬剤等を構成成分とする場合であっても、その血中濃度を急激に上昇させることなく薬効を持続させることが可能であり、投与回数を低減することも可能である。

本発明の経口液状製剤では、薬剤として抗H. ピロリ剤を含むものが特に効果が高い。従来、有効な治療方法が確立していなかったH. ピロリ除菌治療において、プロトンポンプ阻害剤を併用することなく抗生物質等の配合量を低減できるため、これらの副作用を抑制できるからである。更に、薬剤として胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有するものを含む液状製剤は、潰瘍部分に直接作用することができるので、非常に高い治療効果を発揮することができる。

図面の簡単な説明

図1 ゲル強度（破断応力）とゲルからのリボフラビンの放出との関係を表す図

図2 本発明の経口液状製剤からのリボフラビンの持続放出を表す図

図3 本発明の経口液状製剤からのアセトアミノフェンの持続放出を表す図

図4 本発明の液状マトリックスと対象例をオートクレーブした様子

図5 2種の水溶性高分子を含む本発明の経口液状製剤からのリボフラビンの持続放出を表す図

図6 本発明の経口液剤からのリボフラビンの持続放出を表す図

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

(実施例 1)

蒸留水にアルギン酸ナトリウムを加えて種々の濃度の水溶性高分子水溶液を 10 ml ずつ作り、これに不溶性塩類として種々の量の炭酸カルシウム又はリン酸カルシウムを加えて液状マトリックスを調整した。これらに日本薬局方崩壊試験 1 液 5 ml をずつ加えて、本発明の液状マトリックスが胃内に導入された場合の再現実験を行ない、ゲル化の様子を観察した。結果を表 1 及び表 2 に示す。

表 1

		炭酸カルシウム						
		1mg (0.01mmol)	10mg (0.1mmol)	20mg (0.2mmol)	40mg (0.4mmol)	60mg (0.6mmol)	80mg (0.8mmol)	100mg (1mmol)
アルギン酸(()内はカルボキシル基のモル数)	0.01質量% (0.005mmol)	×	×	—	—	—	—	×
	0.1質量% (0.05mmol)	×	×	×	×	×	×	×
	0.2質量% (0.09mmol)	—	×	△	△	△	△	△
	0.4質量% (0.2mmol)	△	△	△	△	○	○	○
	0.6質量% (0.3mmol)	△	△	○	○	○	○	○
	0.8質量% (0.4mmol)	△	△	○	○	○	○	○
	1質量% (0.5mmol)	△	△	○	○	○	○	○

○：均一にゲル化する。

△：不均一にゲル化する。

×：ゲル化しない。

表 2

		リン酸カルシウム						
		1mg (0.0032mmol)	10mg (0.032mmol)	20mg (0.064mmol)	40mg (0.13mmol)	60mg (0.19mmol)	80mg (0.26mmol)	100mg (0.32mmol)
アルギニン酸(()内はカルボキシル基のモル数)	0.01質量% (0.005mmol)	×	×	—	—	—	—	×
	0.1質量% (0.05mmol)	×	×	×	×	×	×	×
	0.2質量% (0.09mmol)	—	×	△	△	△	△	△
	0.4質量% (0.2mmol)	△	△	△	△	○	○	○
	0.6質量% (0.3mmol)	△	△	○	○	○	○	○
	0.8質量% (0.4mmol)	△	△	○	○	○	○	○
	1質量% (0.5mmol)	△	△	○	○	○	○	○

○：均一にゲル化する。

△：不均一にゲル化する。

×：ゲル化しない。

尚、アルギニン酸ナトリウムの構成成分は、 β -D-マンヌロン酸及び α -L-グルロン酸のナトリウム塩であり、これら糖酸のナトリウム塩の分子量は共に約 217 で糖 1 つにつき 1 つずつカルボキシル基を有するので、それぞれのアルギニン酸ナトリウム濃度におけるカルボキシル基のモル数を、概算することができる。

表 1 及び表 2 の結果より、本発明の液状マトリックスを均一にゲル化させるために金属陽イオンを遊離する不溶性塩類を含有させる場合には、水溶性高分子がその構造中に有するカルボキシル基又はスルホン酸基と不溶性塩類が有する金属陽イオンとのモル比は、前者 1 に対して後者は少なくとも 1 以上であることが好ましいことが分かった。

(実施例 2)

2 種の水溶性高分子を混合して様々なゲル強度（ゲル剪断応力）を有するゲルに転換するよう液剤を調整し、薬剤の徐放性試験を行なった。

蒸留水 100 ml に水溶性高分子として κ カラギーナンとローカストビーンガムとを混合比を変えて加え、十分に攪拌し、様々なゲル強度を有するゲルに転換するような液状マトリックスを複数調製した。更に最終濃度が 0.02 % となるようにリボフラビンを加え、pH を 7.4 に調整して液剤を調製した。

このリボフラビン液状マトリックス 1 ml を、日本薬局方崩壊試験 1 液 30 ml が入ったチューブの中に壁面を通じて垂らし、リボフラビン液状マトリックスが胃内に導入された場合の再現試験を行なった。リボフラビン液状マトリックスは、崩壊試験 1 液と接触すると同時にゲル化した。それぞれのゲル強度は、破断応力 (N/m^2) として、山電クリープメーター HC 2-3805 で測定した。

当該ゲルを崩壊試験 1 液中に完全に落し込んだ後、37℃で震盪して 120 分後のリボフラビンの放出を測定した。この放出されたりボフラビンの定量法は、「第十三改正日本薬局方解説書」廣川書店、1996 年の C-2660~2667 に従い、445 nm における吸光度を測定して比色定量した。当初ゲル内のリボフラビン量を 100 として、崩壊試験 1 液中に放出されたりボフラビン量のパーセンテージを計算した。ゲル強度とリボフラビンとの放出率との関係を図 1 に示す。

図 1 に示した通り、ゲル強度が高い程リボフラビンはゲル内に担持され薬剤は徐放性を示す。即ち、37℃で震盪して 120 分後においてもゲル内に薬剤が残存していれば、徐放性を有していると評価できる。一方、ゲル強度が低いとリボフラビンは直に放出され、徐放性を示すことができない。即ち、通常、徐放性のないゲルの場合、37℃の崩壊試験 1 液に浸漬した場合、直ちに薬剤を放出し、約 20 分でゲルとしての形状を喪失する。ここで、37℃に加温した崩壊試験 1 液に 120 分間浸漬し、ゲル中に薬剤が 10 % 以上残存する場合を、徐放性を得るための最低ゲル強度とした。得られた結果より、この時の破断応力は、約 $3.00 \times 10^2 \text{ N}/\text{m}^2$ であった。

(実施例 3)

蒸留水 100 ml にアルギン酸ナトリウム 1 g、LMペクチン 1 g をそれぞれ加えて完全に溶解した後、炭酸カルシウム 1 g を加えて十分に攪拌し、液状マトリックスを 2 つ作製した。この溶液にリボフラビン 100 mg を加えて溶解し、pH を 7.4 に調製した。

このリボフラビン-液状マトリックス 1 ml を、実施例 2 と同様に処理してゲル化させた。当該ゲルの強度を実施例 2 と同様に測定したところ、1 % アルギン酸ナトリウムのもので $1.02 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ 、1 % LMペクチンのもので $5.59 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ であった。当該ゲルからのリボフラビン放出量を測定した。当初ゲル内のリボフラビン量を 100 として、崩壊試験 1 液中に放出されたりボフラビン量のパーセンテージを計算した。その結果を図 2 に示す。

図 2 に示した通り、水溶性高分子としてアルギン酸を用いた場合、LMペクチンを用いた場合共に、リボフラビンは急激に試験液中に放出されることなく徐々に放出されていることがわかった。従って、本発明の経口液剤は、高い徐放性を示すことが実証された。

(実施例 4)

蒸留水 100 ml にアルギン酸ナトリウム 1 g を加えて完全に溶解した後、炭酸カルシウム 1 g を加えて十分に攪拌し、液状マトリックスを作製した。この溶液にアセトアミノフェン(吉富ファイン化学株式会社) 10 mg を加えて溶解し、pH を 7.4 に調製した。

このアセトアミノフェン-液状マトリックス 1 ml を、100 ml の日本薬局方崩壊試験 1 液に滴下し、アセトアミノフェン-液状マトリックスが胃内に導入された場合の再現実験を行なった。滴下されたアセトアミノフェン-液状マトリックスは直ちにゲル化された。当該ゲルの強度は、 $1.02 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ だった。このゲルからのアセトアミノフェンの放出を測定した。この放出されたアセトアミノフェンの定量法は、「第十三改正日本薬局方解説書」廣川書店、1996 年の C-69~73 に従い、244 nm における吸光度を測定して比色定量した。当初ゲル内のアセトアミノフェン量を 100 として、崩壊試験 1 液中に放出された

アセトアミノフェン量のパーセンテージを計算した。その結果を図3に示す。

図3に示した通り、アセトアミノフェン-液状マトリックスが胃内に導入された場合には、水溶性高分子がゲル化し、アセトアミノフェンが徐々に放出されていることがわかった。従って、本発明の経口液剤は、高い徐放性を示すことが証明された。

(実施例5)

実施例4で調整したアセトアミノフェン-液状マトリックスを121℃で30分間高圧滅菌処理後、自然減圧し供試試料とした。

対象例として、特開平8-99885号公報の記載を参考にして粘度安定性制酸性組成物を調整した。即ち、アルギン酸ナトリウム2.5g及び水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウムゲル(56%Al₂O₃, 4%MgO)28gを精製水約75mlに加え、約80℃で30分攪拌した。この加熱した反応混合物を、約25℃に保った炭酸マグネシウム35gの水性懸濁液約400ml中へ攪拌しながら速やかに混和した。更にアルギン酸ナトリウム47.5gをこの混合物に加え、キサンタンガム1g、炭酸カルシウム15g及び炭酸水素カリウム10gをそれぞれ添加した後、精製水を加えて1lにした。調製した対象例を、本発明のアセトアミノフェン-液状マトリックスと同様に、高圧滅菌処理した。

両試料の高圧滅菌処理後の様子を図4に示す。

図4の通り、本発明の経口液剤は高圧滅菌処理を施しても安定した状態を保つのに対し、対象例では完全に水層とゲル層に分離した。従って、本発明の経口液剤は、滅菌操作性が非常に高いことが分かった。

(実施例6)

実施例2と同様に、蒸留水100mlに(i)0.5%アルギン酸-0.5%ペクチン、(ii)1%アルギン酸-1%ペクチンとなるように2種ずつの水溶性高分子を加えて完全に溶解した後、リン酸カルシウム1gを加えて十分に攪拌し、液状マトリックスを調製した。この溶液にリボフラビン100mgを加えて溶解し、pHを7.4に調製した。

調製した2種の液状薬剤をそれぞれ日本薬局方崩壊試験1液に6時間浸漬してゲル化させた。当該ゲルの強度は、0.5%アルギン酸-0.5%ペクチンのもので $3.02 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 、1%アルギン酸-1%ペクチンのもので $1.00 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ だった。当該ゲルを取出し、付着した日本薬局方崩壊試験1液を濾紙により除去した後、日本薬局方崩壊試験2液に浸漬することにより、リボフラビン-液状マトリックスが胃を経て更に小腸へ移行された場合の再現実験を行なった。ゲルから放出されたりボフラビンの放出を、実施例2と同様に測定した。その結果を図5に示す。

図5に示す通り、本発明の経口液剤においては、その構成成分である水溶性高分子の選択或いは組合わせを工夫することにより、ゲルの物理的強度を調節し、胃内のみならず小腸においてもゲルの崩壊を制御することができ、高い徐放性を発揮できることが分かった。

(実施例7)

健康成人男性6名を被験者として、種々の濃度(粘度)に調製したアルギン酸ナトリウム水溶液を使用して、服用の容易性について官能試験を行なった。結果を表3に示す。

表3

アルギン酸ナトリウム濃度 (重量%)	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0
粘度(Pa·S)	4.0×10^{-2}	6.0×10^{-2}	8.0×10^{-2}	1.0×10^{-1}	2.0×10^{-1}	5.0×10^{-1}
服用できる(人)	6	6	6	6	5	0
何とか服用できる(人)	0	0	0	0	1	4
服用し難い(人)	0	0	0	0	0	2

本実施例の結果により、服用の容易性を考慮すれば、液状マトリックスの粘度は $3.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下が好ましいことが明らかとなった。

(実施例 8)

健常成人男性 6 名を被験者として、1 % の濃度に調製したアルギン酸ナトリウム水溶液 20 ml に苦味成分として塩化マグネシウム 50 mg を加えたものを使用して、苦味のマスキング効果について官能試験を行なった。対象例としては、水 20 ml に塩化マグネシウム 50 mg を加えたものを使用した。結果を表 4 に示す。

表 4

苦味の マスキング効果に対する評価		
◎	○	×
4名	2名	0名

◎: 苦味が大幅に緩和した。

○: 苦味が若干緩和した。

×: 苦味が緩和しなかった。

本試験の結果により、本発明の液状マトリックスは、薬剤等の苦味をマスキングする効果を有することが明らかとなった。

(実施例 9)

蒸留水にジェランガム及び LM ペクチンを溶解し、それぞれの濃度が 0.5 % になるように混合した液状マトリックスを調製した。この液状マトリックス 10 ml にリボフラビン 10 mg を加えて溶解し、pH を 7.4 に調整した。

このリボフラビン-液状マトリックス 1 ml を日本薬局方崩壊試験 1 液に滴下し、リボフラビン-液状マトリックスが胃内投与された場合の再現試験を行なった。その結果、滴下されたりボフラビン-液状マトリックスは、滴下と同時にゲル化した。当該ゲルの強度は、 $3.00 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ だった。このゲルからのリボフラビンの放出を、実施例 2 と同様に測定した。更に実施例 6 と同様に、日本薬局方崩壊試験 2 液への溶出も調べた。結果を図 6 に示す。

この結果に示す通り、ゲル内のリボフラビンは、急激に放出されることはなく、徐々に崩壊試験 1 及び 2 液中に溶出した。このことから、本発明の経口液剤は、

胃内においても小腸内においても高い徐放性を示すことが実証された。

(実施例 10)

下表 5 ～ 9 の組成を有する本発明の液状製剤を調製した。

表 5

	1	2	3	4	5	6	7
アモキシシリン	0.75g	0.5g	0.5g		0.5g		0.5g
クラリスロマイシン	0.2g	0.2g	0.2g	0.3g			
ロキシスロマイシン						0.15g	0.15g
ペクチン	4g	0.2g				0.02g	0.01g
ジェランガム	1g	0.05g	0.03g			0.04g	0.03g
アルギン酸ナトリウム				0.05g	0.05g		
炭酸カルシウム				0.05g	0.05g		
白糖	20g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
蒸留水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
総量	200g	10g	10g	10g	10g	10g	10g

表 6

	8	9	10	11	12	13
セファクロル	0.25g			0.25g		0.25g
セファレキシリン		0.5g	0.5g		0.5g	
アモキシシリン					0.5g	0.5g
クラリスロマイシン	0.2g					
ペクチン		0.04g	0.02g	0.02g		
ジェランガム			0.05g	0.05g		
アルギン酸ナトリウム	0.04g				0.05g	0.05g
炭酸カルシウム	0.03g	0.04g			0.05g	0.05g
D-ソルビトール	1g	1g	1g	1g	1g	1g
蒸留水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
総量	10g	10g	10g	10g	10g	10g

表 7

	1 4	1 5	1 6	1 7	1 8
オフロキサシン	0.2g			0.2g	
スパルフロキサシン		0.1g			
トシル酸トスフロキサシン			0.15g		0.15g
アモキシシリン	0.5g	0.5g	0.5g		
クラリスロマイシン				0.2g	0.2g
ペクチン		0.02g	0.02g		
ジェランガム		0.05g	0.05g		
カラギーナン	0.05g			0.05g	0.05g
炭酸カルシウム	0.04g			0.05g	0.05g
D-ソルビトール	1g	1g	1g	1g	1g
蒸留水	残量	残量	残量	残量	残量
総量	10g	10g	10g	10g	10g

表 8

	1 9	2 0	2 1	2 2	2 3	2 4
塩酸ミノサイクリン			0.1g		0.1g	0.1g
ナリジクス酸				1g		
ノルフロキサシン	0.2g	0.2g				
クラリスロマイシン						
アモキシシリン	0.5g	0.5g		0.5g		
ペクチン	0.01g	0.03g	0.02g	0.01g	0.01g	
ジェランガム	0.03g		0.07g	0.04g	0.04g	
アルギン酸ナトリウム		0.03g				0.05g
炭酸カルシウム						0.05g
白糖	1g	1g	1g	1g	1g	1g
蒸留水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
総量	10g	10g	10g	10g	10g	10g

表 9

	2 5	2 6	2 7	2 8	2 9
レボフラキシシン		0.1g	0.1g		
メタロニダゾール	0.25g				0.25g
次炭酸ビスマス				1g	
クラリスロマイシン			0.2g		
アモキシシリン	0.5g	0.5g		0.5g	0.5g
ペクチン	0.02g	0.02g	0.02g		
ジェランガム	0.05g	0.05g	0.05g		
アルギン酸ナトリウム				0.05g	0.05g
炭酸カルシウム				0.05g	0.05g
D-ソルビトール	1g	1g	1g	1g	1g
蒸留水	残量	残量	残量	残量	残量
総量	10g	10g	10g	10g	10g

上記表中N o. 2, 3, 6, 8, 9, 10, 14, 16, 21および26に示した液状製剤1mLを、人工胃液（日本薬局方崩壊試験液1液）10mLを入れたシャーレーへ緩やかに加えたところ、いずれも人工胃液中に触れると直ちにゲル化した。

このゲル化した製剤をH. ピロリの培養液（CFU： 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 /mL, 10%非働化ウマ血清添加Brucella broth）10mLに浸漬し、キャンピバッグ（BBL）を使って37℃で24時間微好気培養した。同様に、陰性対象として抗菌剤を含まないゲルのみを、陽性対象としてアモキシシリン0.5gとクラリスロマイシン0.2gを添加し培養した。

24時間後、それぞれ培養液を10%非働化ウマ血清添加M-BHMピロリ寒天培地（（株）日研生物医学研究所）に塗抹し、37℃で7日間培養後、H. ピロリの有無を調べることにより判定した。抗菌活性の判定は、菌が消滅しているか明らかに減っている場合を陽性、菌がそのまま増殖していた場合を陰性（－）とした。結果を下表10に示す。

表 1 0

			H.ピロリ (CFU;コロニー形成ユニット数/mL)		
			1×10^7	1×10^8	1×10^9
対照	陰性	ゲル	—	—	—
	陽性	抗菌剤*	+	+	+
ゲル製剤*		No. 2	+	+	+
		3	+	+	+
		6	+	+	+
		8	+	+	+
		9	+	+	+
		10	+	+	+
		14	+	+	+
		16	+	+	+
		21	+	+	+
		26	+	+	+

上記結果より、本発明の液状製剤は胃液により速やかにゲル化するとともに、抗菌剤をそのまま投与した場合と同様の活性を示すことが明らかとなった。

尚、一般的に抗生物質は強酸性に弱く、経口投与すると胃酸により活性が低下するが、本発明の液状製剤は抗菌剤がゲルによって保護されているので、胃内であつてもそのまま抗菌活性を維持することが可能であり、H. ピロリ感染を治療できることが想定される。

(実施例 1 1)

先ず、公知方法（平山ら，ジャーナル オブ ガストロエンテロロジー (J. Gastroenterology)，第 3 1 巻，第 7 5 5 ～ 7 5 7 頁（1 9 9 6 年））に準じて、H. ピロリ (ATCC43504) を 1 0 % 非働化ウマ血清添加 brucella broth (BBL) で微好気培養後、 1×10^9 CFU (コロニー形成ユニット) /mL に調整した。

次に、雄性スナネズミ (MGS / Sea，体重約 6 0 g) を 1 群 3 ～ 4 匹使用し、2 4 時間絶食させた後、1 匹当たり上記ヘリコバクター・ピロリ培養液 2 0 0 μ l (2×10^8 CFU) を、ラット用経口ゾンデを用いて胃内に接種した。

菌接種 7 日後、公知方法（清水ら、キャンサー リサーチ (Cancer Research), 第 60 巻, 第 1512～1514 頁 (2000 年)) の方法に準じて、除菌治療剤を 1 日に朝晩 2 回の投与を 2 日間行なった。

除菌治療剤として実施例 10 No. 23 の液状製剤（ペクチンとジェランガムから成る液状マトリックスに抗菌剤として塩酸ミノサイクリンを添加したもの）を投与した。これを抗菌剤の投与量に換算すると、1 回当たり 17 mg/体重 kg の投与量となる。

対照として 0.5% CMC 溶液のみ、及び保険適用されているランソプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）、アモキシシリン（抗生物質）、クラリスロマイシン（抗生物質）それぞれ 10, 3, 30 mg/体重 kg からなる 3 剤併用薬を投与した。

除菌判定は、採取した胃粘膜組織を培養し、10% 非働化ウマ血清添加 Brucella broth (BBL) 培地で 24 時間微好気培養後、10% 非働化ウマ血清添加 M-BHM ピロリ寒天培地に塗抹して 37℃ で 7 日間微好気培養を行ない、H. ピロリを検出することにより行なった。

薬剤の有効及び無効の判定は、現在の除菌治療法である 3 剤併用薬を投与したスナネズミの胃粘膜組織から検出した H. ピロリ数が、投与した元の菌数 (1×10^9 CFU/mL) のおよそ 0.001%、即ち、 1×10^4 CFU/mL であったことから、これと同じあるいはそれ以下の菌数を有効とした。結果を表 11 に示す。

表 11

	薬剤	有効頭数 (%)
No. 23	塩酸ミノサイクリン	5/5 (100)
CMC 溶液のみ	無し	0/5 (0)
除菌対照	3 剤併用	5/5 (100)

上記結果から、本発明に係る No. 23 の液状製剤では、現行の除菌治療法である 3 剤併用療法と同じ程度の除菌効果を得た。

No. 23 の液状製剤は、胃酸によって胃粘膜表層でゲル化することで、ゲル中に含まれる塩酸ミノサイクリンが胃酸による急激な加水分解から保護され、し

かもH. ピロリが存在する粘膜表層そのものに対して直接しかも持続的に薬剤を放出して、十分な抗菌効果を得たことによると考えられる。

一方、3剤併用薬の投与では、H. ピロリは減少するものの、3剤併用薬の薬剤投与量が非常に多いことから、小腸から大腸までの消化管全域において鬱血が見られ、特に、十二指腸において鬱血とともに腫大し、胆嚢が肥大化するという副作用が生じていた。また、プロトンポンプ阻害剤により胃酸分泌を抑制した為か、胃が大きく膨満するとともに、噴門部から食道にかけて赤く炎症を呈した。

しかしながら、本発明の液状製剤を投与した場合は、このような副作用は全く認められなかった。

(実施例12)

胃内視鏡検査で胃炎と判定され、しかも生検サンプルの培養試験でH. 陽性と判定された30～50歳の患者3名に、実施例10のNo. 1に準じて、アモキシシリン750mg、クラリスロマイシン200mgを加えた液状製剤200mLを、毎日就寝前に服用させ、1週間続けた。投与終了後、尿素呼気試験法によりH. ピロリの有無を判定した。結果を下表12に示す。

表12

被験者 \ 投与	抗菌液剤	
	投与前	投与後
被験者1	有	無
被験者2	有	無
被験者3	有	無

現在、保険適用されているランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシンの3剤併用方法では、1日当たりランソプラゾール60mg、アモキシシリン1,500mg、クラリスロマイシン400mgを7日間投与する。一方、上記結果より、本発明の経口液状製剤では、プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールが不要となり、抗生物質2剤併用ですみ、しかも、上記投与量のそれぞれ半分、即ち、1日当たりアモキシシリン750mg、クラリスロマイシン200mgを投与することで十分な効果を示すことが明らかとなった。

それに加え、被験者には、3剤併用の除菌治療で従来報告されている逆流性食道炎、下痢、味覚異常などの副作用やその他の副作用と考えられる所見は認めなかった。従って、本発明の経口液状製剤による除菌治療剤によって、これまで以上の副作用が出現する可能性は低いと考えられ、日常の生活を維持しながら無理なく除菌できることが実証された。

(実施例 13)

下表 13～15 の組成を有する本発明の液状製剤を調製した。

表 13

		30	31	32	33
薬剤	シメチジン	0.4g	0.2g		
	ピレンゼピン			0.025g	
	ゲファルナート				0.1g
	ペクチン	0.2g			
	ジェランガム	0.05g			
	アルギン酸ナトリウム		0.05g		
	カラギーナン			0.05g	0.05g
	タマリンド種子ガム			0.1g	
	炭酸カルシウム		0.05g	0.04g	0.05g
	白糖			1.5g	
	D-ソルビトール	2g	2g		1g
	蒸留水	残量	残量	残量	残量
	総量	10g	10g	10g	10g

表 1 4

		3 4	3 5	3 6	3 7
薬 剤	ウロガストロン	0.024g			
	アズレンスルホン酸Na		0.445g	0.99g	
	L-グルタミン		0.0015g	0.003g	
	テプレノン				0.05g
	ペクチン	0.2g		0.2g	0.2g
	ジェランガム	0.05g		0.08g	
	アルギン酸ナトリウム		0.05g		0.05g
	カラギーナン		0.05g		
	タマリンド種子ガム				0.1g
	炭酸カルシウム		0.04g		
	白糖			2g	
	D-ソルビトール	1g	1g		1.5g
	蒸留水	残量	残量	残量	残量
	総量	10g	10g	10g	10g

表 1 5

		3 8	3 9	4 0	4 1
薬 剤	塩酸セトラキサート	0.2g			
	スルピリド		0.2g	0.1g	
	アルプロスタジル				0.0003g
	アルファデクス				
	ペクチン	0.02g		0.02g	0.04g
	ジェランガム		0.05g		0.05g
	アルギン酸ナトリウム	0.05g			
	カラギーナン			0.04g	
	タマリンド種子ガム			0.05g	0.1g
	キサンタンガム				0.01g
	炭酸カルシウム	0.04g		0.05g	
	白糖	1g	1g	1.5g	
	D-ソルビトール				2g
	蒸留水	残量	残量	残量	残量
	総量	10g	10g	10g	10g

(実施例 1 4) 酢酸慢性潰瘍モデルラットを使った治療効果試験

体重 200 g 前後のウイスター系雄生ラット 24 匹を 8 群に分け 1 晩絶食させた後、それぞれのラットに酢酸潰瘍を作製した。即ち、ラットにネンブタール麻酔を施し正中線に沿って開腹して胃を取り出した後、胃体部と幽門部の境界部に 100% 酢酸を十分染み込ませた脱脂を充填した直径 10 mm の円筒を漿膜面に約 30 秒間押し当て、漿膜面に付着した酢酸を無菌ガーゼで拭き取り、腹部を縫合した。6 週間後、対照として無処置の群よりラット 1 匹を無作為に取り出して屠殺・解剖し、潰瘍が形成されていることを確認した。

当該ラット各 3 匹ずつに、No. 38 の塩酸セトラキサート液状製剤、No. 30 のシメチジン液状製剤、および No. 37 のテプレノン液状製剤それぞれを 0.5 ml ずつ 1 日 1 回、2 週間続けて胃内に投与し、液状製剤投与群とした。対照として、それぞれの薬剤の精製水溶液を各 3 匹ずつ 3 群へ（陽性対照）、液状マトリックスのみからなる液状製剤 3 匹 1 群（陰性対照）、及び精製水のみを 3 匹 1 群（無処置群）へ同様に投与した。

7 週目、8 週目に対照として無処置のラットを無作為に 1 匹ずつ屠殺、開腹し、胃潰瘍が形成されていることを再確認した。それぞれのラットは、8 週目で屠殺して潰瘍面積を計り、岡部らの方法（Okabe S, Roth JLA, Pfeitter CJ: A method for experimental penetrating gastric and duodenal ulcers in rats. Observation on normal healing. Amer J Dig Dis 16: 277-284, 1971）に基づいて潰瘍係数を求めた。潰瘍係数は、1 ~ 10 mm² を 1 とし、11 ~ 20 mm² までを 2、21 ~ 30 mm² までを 3 とした。結果を表 16 に示す。

表 1 6

		潰瘍係数			平均潰瘍係数
無処置群		3	—	—	—
No. 38		1	2	1	1.33
液状マトリックスのみ	陰性対照	3	2	3	2.67
塩酸セトラキサート溶液	陽性対照	2	2	3	2.33
No. 30		2	2	2	2
シメチジン溶液	陽性対照	3	3	2	2.67
No. 37		2	2	1	1.67
テプレノン溶液	陽性対照	3	2	2	2.33

上記結果から、本発明に係る液状製剤は胃潰瘍の治療効果を示すことが実証された。但し、シメチジンなどの攻撃因子抑制型よりも、組織修復作用のあるテプレノン或いは粘液産生・分泌促進作用のある塩酸セトラキサートが、胃潰瘍に対してより有効である傾向が認められた。

一方、薬剤溶液を直接投与した場合（陽性対照）であっても潰瘍の縮小効果が見られたが、その効果は本発明の液状製剤よりも劣るものであった。

従って、本発明の液状製剤は、従来の製剤よりも潰瘍治療効果が高いことが実証された。

（実施例 15）インドメタシン潰瘍ラットモデルによる液状製剤の治療効果

体重 200 g 前後のウイスター系雄生ラット 18 匹を、実験群 5 匹と対照群（陽性対照群として 5 匹、陰性対照群として 5 匹）、そして潰瘍発生の確認のための無処置群 3 匹の 4 群に分けた。これらを 24 時間絶食させた後、1%カルボキシメチルセルロース（CMC）溶液に懸濁したインドメタシン（IND）20 mg/体重 kg を、ラット胃内投与ゾンデを使って経口投与してインドメタシン潰瘍を引發させた。予備試験においては、3 時間目にインドメタシンの血中濃度が最大になり、胃体にびらん性出血が見られた。

インドメタシン投与 3 時間後、No. 41 のプロスタグランジン（PGE1）液状製剤（薬剤としてアルプロスタジルアルファデクスを含有）および陽性対照として精製水に溶解した PGE1 溶液を PGE1 投与量が 3.3 μ g/体重 kg

となる様に、そして陰性対照として液状マトリックスのみを、更に、潰瘍発生の確認の為に精製水のみを投与した無処置群にそれぞれ投与し、その1時間後より給餌を行った。無処置群についてはインドメタシン投与3時間後、その他の群では24時間後にそれぞれのラットを屠殺、解剖し、胃内の潰瘍、出血有無の状態を判定した。

絶食ラットを使ったインドメタシン潰瘍は、ヒトと異なり、幽門前庭部に潰瘍を発生することなく胃体に発生するので、判定は出血の有無を基に行った。即ち、出血なしを陰性（－）、痕跡程度の出血を（±）、点状出血を（＋）、及び広範に出血している状態を（++）とした。結果を表17に示す。

表 1 7

	投与製剤	判定				
無処置群	液状マトリックスのみ PEG1 溶液 PEG1 含有液状製剤	+	+	++	/	
陰性対照		++	++	++		
陽性対照		±	+	－		
N o. 4 1		+	±	±		

絶食ラットを使ったインドメタシン潰瘍モデルにおいて、胃体部の出血性びらん、H₂ブロッカー、制酸剤、抗コリン剤、プロトンポンプインヒビター、プロスタグランジン製剤、粘膜保護剤などにより抑制されることが知られている（岡部進、消化性潰瘍の実験モデル、日本臨床、42：43－47，1979年）。その一方において、24時間絶食後に1時間だけ再摂食させたラットでは胃体部病変は抑制され、ヒト潰瘍と同様に幽門前庭から小腸にまたがり潰瘍が発生する。この幽門前庭部潰瘍には、プロスタグランジン製剤以外全て効果がないことも知られている（Satoh, H., et al., Gastroenterology, 81: 719-725, 1981）。

上記結果から、今回実施した24時間絶食インドメタシン潰瘍ラットにおいて、胃粘膜のサイトプロテクション効果を有するプロスタグランジン（PEG1）の胃内投与により、明らかに出血症状は改善した。

しかしPEG1は、そのまま投与するよりも本発明の液状製剤とした方が効果は高まることが、本発明により明らかにされた。このことは、本発明の液状製剤であれば、液状マトリックスが胃内で胃酸によりゲル化して胃粘膜を物理的に保

護すると共に、薬剤（本実施例ではPEG 1）を持続放出することにより、PEG 1が患部でより有効に利用され、潰瘍部を治療できる結果であると考えられる。

（製剤例1）

原料	配合（質量％）
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
メチルパラベン	0.3
蒸留水	適量

（製剤例2）

原料	配合（質量％）
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
蒸留水	適量

（製剤例3）

原料	配合（質量％）
ジェランガム	1.0
アラビアガム	1.0
蒸留水	適量

（製剤例4）

原料	配合（質量％）
Kカラギーナン	0.5
酸化マグネシウム	5.0
蒸留水	適量

(製剤例 5)

原料	配合 (質量%)
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
サワシリン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
メチルパラベン	0.3
蒸留水	適量

(製剤例 6)

原料	配合 (質量%)
ポリアクリル酸ナトリウム	1.0
水酸化アルミニウム	5.0
蒸留水	適量

(製剤例 7)

原料	配合 (質量%)
ジェランガム	1.0
アモキシシリン	2.5
炭酸カルシウム	5.0
グリセリン	20.0
防腐剤	適量
蒸留水	適量

(製剤例 8)

原料	配合 (質量%)
シメチジン	2.0
アルギン酸ナトリウム	0.5

ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
D-ソルビトール液	20.0
pH調整剤（塩酸）	適量
蒸留水	適量

（製剤例 9）

原料	配合（質量％）
ジクロフェナクナトリウム	0.5
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
蒸留水	適量

（製剤例 10）

原料	配合（質量％）
テオフィリン	2.0
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
防腐剤	適量
蒸留水	適量

（製剤例 11）

原料	配合（質量％）
ケトプロフェン	2.0
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0

プロピレングリコール
蒸留水

20.0
適量

産業上の利用可能性

本発明の液状マトリックスは、薬剤を容易に可溶化、分散化或いは懸濁化することができ、液状であるため嚥下が容易であり、滅菌等の操作性が高く安定であり、苦味のマスキング効果も有し、且つ生体内でゲル化することにより薬剤の放出速度を制御することができる。従って、本発明の液状マトリックスに薬剤を含有させた経口液状製剤は、液状であるにも関わらず高い徐放性を有するという従来にない効果を有するものである。

特に、薬剤として抗H.ピロリ活性を示す薬効成分を配合した経口液状製剤は、胃内へ導入されることによってゲル化するため、酸性条件に弱い薬効成分を保護しつつ徐々に崩壊して薬効成分を放出することから、含有すべき薬効成分含有量と投与回数を低減することができ、副作用を生じ難い。

それと共に、上記液状製剤は、胃酸分泌を抑制するプロトンポンプ阻害剤等を必要としないため、当該薬剤による副作用も発生することもない。

以上より、H.ピロリ感染症治療に適用される本発明に係る液状製剤は、従来の抗H.ピロリ剤に比してプロトンポンプ阻害剤を必要としないという特に優れた特長を有するため、ヘリコバクター・ピロリ感染症治療剤として非常に有効である。

また、「薬剤」として胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有するものを配合した経口液状製剤も、同様に薬剤徐放性を享有する共に、特に高い治療効果を示す。即ち、従来の抗潰瘍製剤と異なり、薬剤を直接患部へ持続的に徐放できるため、薬剤の利用率が高く且つ副作用を低減できるからである。

従って、胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療のために使用される本発明に係る液状薬剤も、従来の抗潰瘍薬に比して投与量を低減できることから副作用が生じ難い上に治療効果自体も高いため、非常に有用である。

請求の範囲

1. 薬剤の嚥下を容易にする液状の補助剤であって、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子を含み、そのゲルの破断応力が約 $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上であることを特徴とする液状マトリックス。
2. 上記ゲルの破断応力が、 $2.00 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 以上である請求項 1 に記載の液状マトリックス。
3. 上記液状マトリックスの粘度が、 $3.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下である請求項 1 又は 2 に記載の液状マトリックス。
4. 酸性条件下で多価金属陽イオンを遊離する不溶性塩類を含有する請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の液状マトリックス。
5. 上記不溶性塩類が無機酸のアルカリ土類金属塩である請求項 4 に記載の液状マトリックス。
6. 上記水溶性高分子がその化学構造中にカルボキシル基および／またはスルホン酸基を有するものである請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の液状マトリックス。
7. 上記水溶性高分子がアルギン酸塩である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の液状マトリックス。
8. 上記水溶性高分子がペクチンである請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の液状マトリックス。
9. 上記水溶性高分子がアルギン酸とペクチンとの組合わせである請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の液状マトリックス。

10. 上記水溶性高分子がアルギン酸塩とペクチンとの組合わせである請求項1～5のいずれかに記載の液状マトリックス。

11. 上記水溶性高分子がジェランガムである請求項1～5のいずれかに記載の液状マトリックス。

12. 上記水溶性高分子がジェランガムとペクチンとの組合わせである請求項1～5のいずれかに記載の液状マトリックス。

13. 上記液状マトリックスの粘度が約 $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下である請求項1～12のいずれかに記載の液状マトリックス。

14. 請求項1～13のいずれかに記載の液状マトリックスと薬剤とを含有することを特徴とする経口液状製剤。

15. 上記薬剤が抗ヘリコバクター・ピロリ活性を示すものである請求項14に記載の経口液状製剤。

16. 上記薬剤が、ペニシリン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、セファム系の抗生物質およびピリドンカルボン酸系合成抗菌剤からなる群より選択される1種以上である請求項14または15に記載の経口液状製剤。

17. 上記薬剤が、アモキシシリン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、塩酸ミノサイクリン、セファクロル、セファレキシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、レボフロキサシンからなる群より選択される1種以上である請求項16に記載の経口液状製剤。

18. 液状マトリックスが胃内でゲル化することにより薬剤の徐放性を示す請

求項 1 4 ～ 1 7 のいずれかに記載の経口液状製剤。

1 9. 上記薬剤が胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有するものである請求項 1 4 に記載の経口液状製剤。

2 0. 胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する上記薬剤が、防御因子促進型のものである請求項 1 9 に記載の経口液状製剤。

2 1. 胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する上記薬剤のうち防御因子促進型のものが、プロスタグランジン類である請求項 2 0 に記載の経口液状製剤。

2 2. 液状マトリックスが胃内でゲル化することにより薬剤の徐放性を示す請求項 1 9 ～ 2 1 のいずれかに記載の経口液状製剤。

2 3. 酸性条件下でゲル化する水溶性高分子水溶液を、徐放性を有する経口液状製剤の構成成分として使用することを特徴とする方法。

[2003年7月22日(22.07.03)国際事務局受理:新しい請求の範囲18が加えられた;出願当初の請求の範囲16は補正された;出願当初の請求の範囲18-23は補正された請求の範囲19-24に置き換えられた;他の請求の範囲は変更なし。(2頁)]

10. 上記水溶性高分子がアルギン酸塩とペクチンとの組合わせである請求項1~5のいずれかに記載の液状マトリックス。

11. 上記水溶性高分子がジェランガムである請求項1~5のいずれかに記載の液状マトリックス。

12. 上記水溶性高分子がジェランガムとペクチンとの組合わせである請求項1~5のいずれかに記載の液状マトリックス。

13. 上記液状マトリックスの粘度が約 $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下である請求項1~12のいずれかに記載の液状マトリックス。

14. 請求項1~13のいずれかに記載の液状マトリックスと薬剤とを含有することを特徴とする経口液状製剤。

15. 上記薬剤が抗ヘリコバクター・ピロリ活性を示すものである請求項14に記載の経口液状製剤。

16. (補正後) 上記薬剤が、ペニシリン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、セファム系の抗生物質、ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤およびメトロニダゾールからなる群より選択される1種以上である請求項14または15に記載の経口液状製剤。

17. 上記薬剤が、アモキシシリン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、塩酸ミノサイクリン、セファクロル、セファレキシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、レボフロキサシンからなる群より選択される1種以上である請求項16に記載の経口液状製剤。

18. (追加) 上記薬剤が、メトロニダゾールである請求項16に記載の経口液状製剤。

19. (補正後) 液状マトリックスが胃内でゲル化することにより薬剤の徐放性を示す請求項14～18のいずれかに記載の経口液状製剤。

20. (補正後) 上記薬剤が胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有するものである請求項14に記載の経口液状製剤。

21. (補正後) 胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する上記薬剤が、防御因子促進型のものである請求項20に記載の経口液状製剤。

22. (補正後) 胃潰瘍または十二指腸潰瘍の治療効果を有する上記薬剤のうち防御因子促進型のものが、プロスタグランジン類である請求項21に記載の経口液状製剤。

23. (補正後) 液状マトリックスが胃内でゲル化することにより薬剤の徐放性を示す請求項20～22のいずれかに記載の経口液状製剤。

24. (補正後) 酸性条件下でゲル化する水溶性高分子水溶液を、徐放性を有する経口液状製剤の構成成分として使用することを特徴とする方法。

図 1

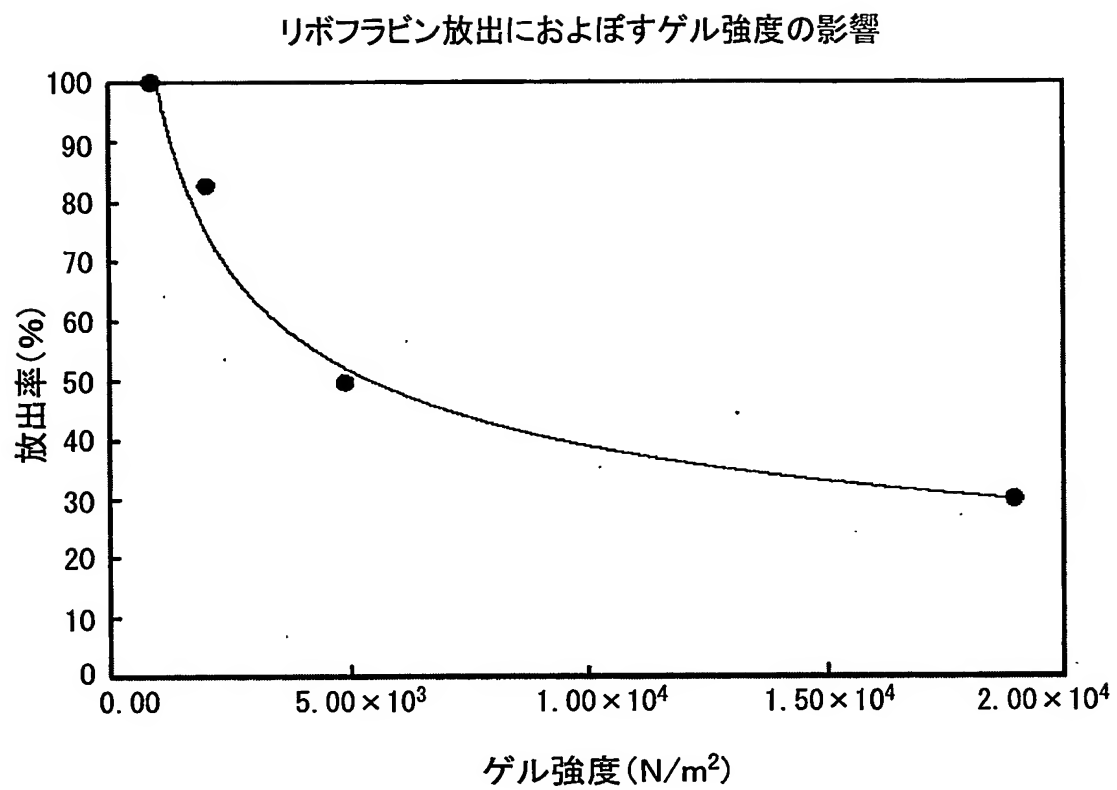


図 2

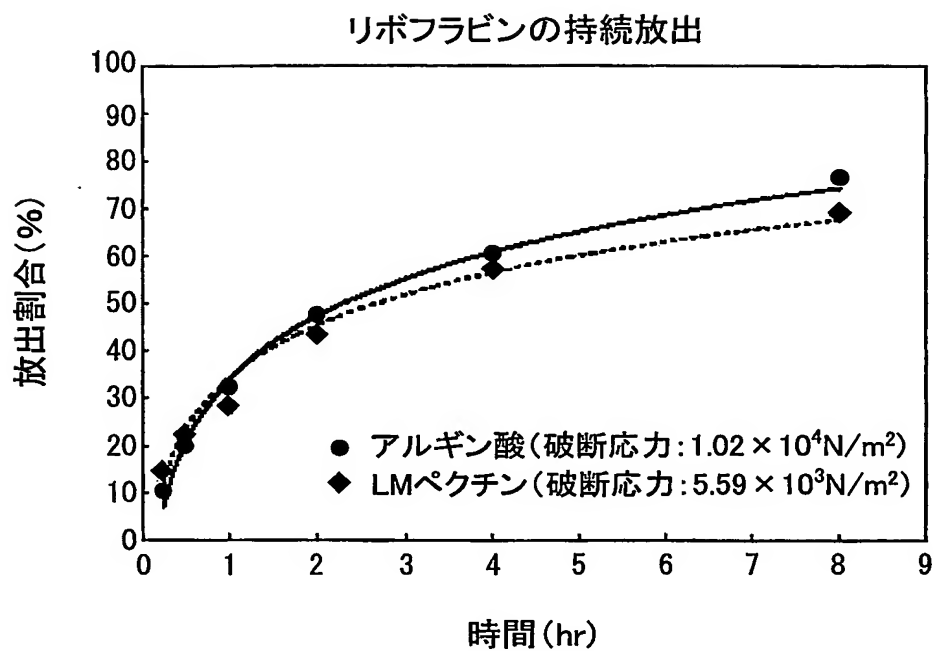


図 3

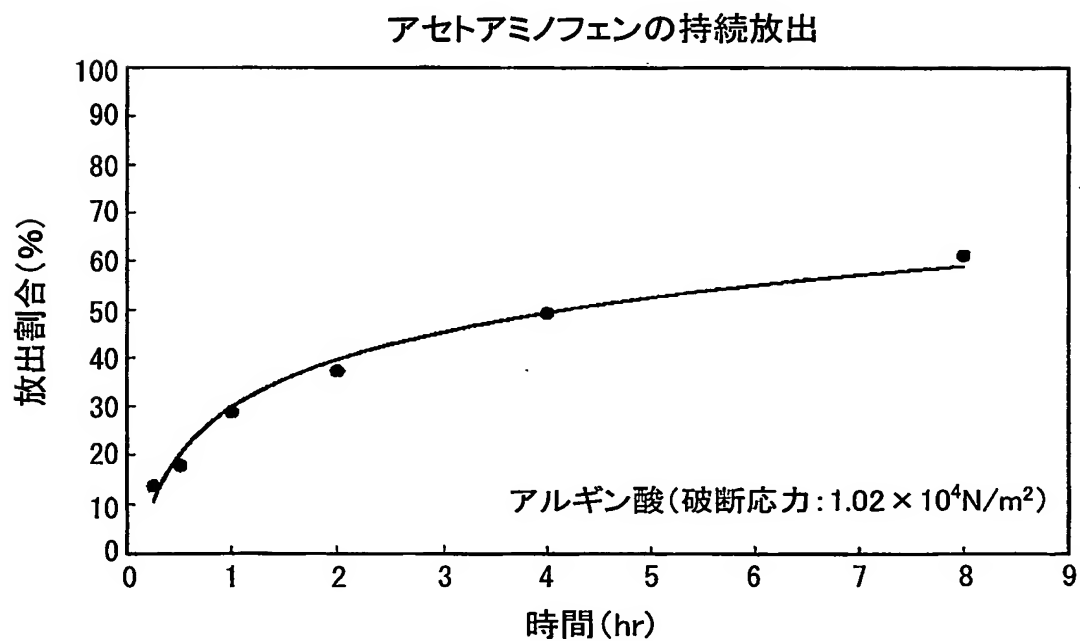


図 4

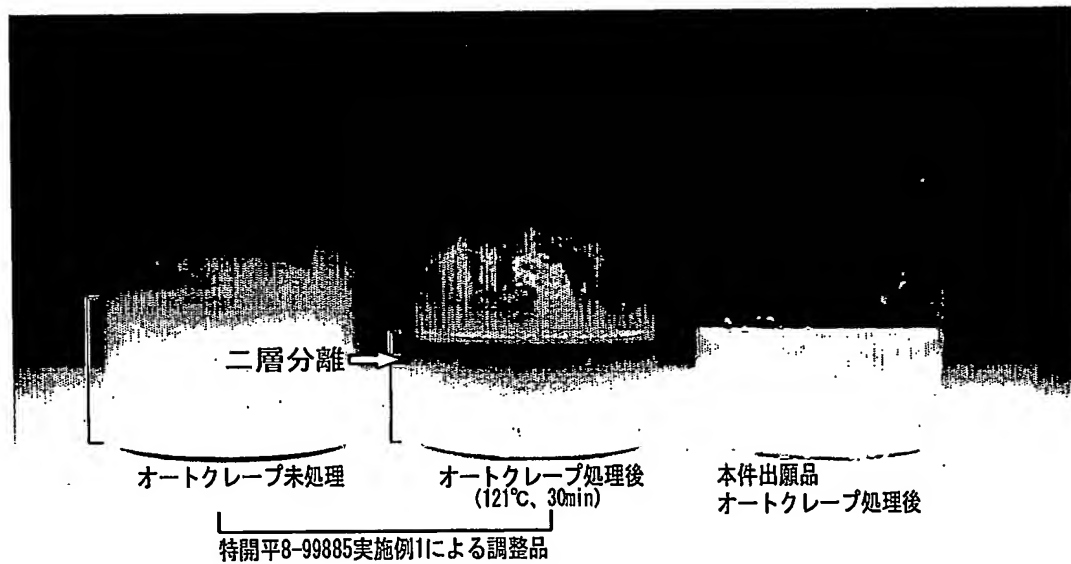


図 5

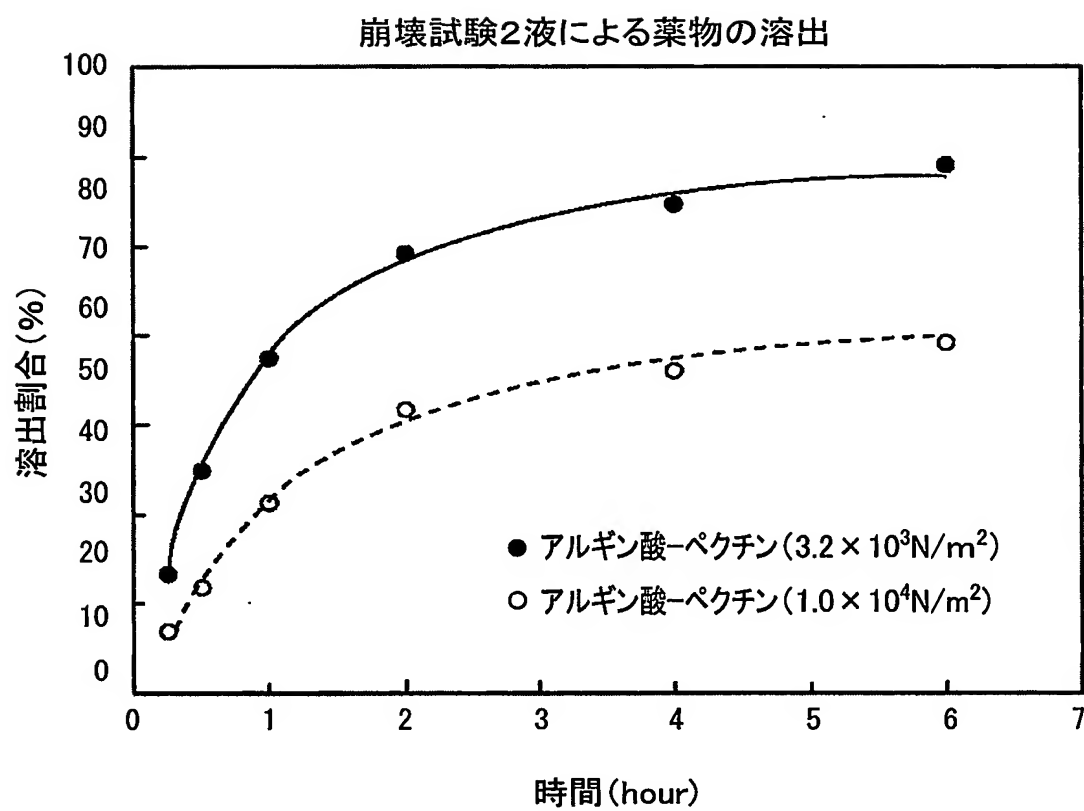
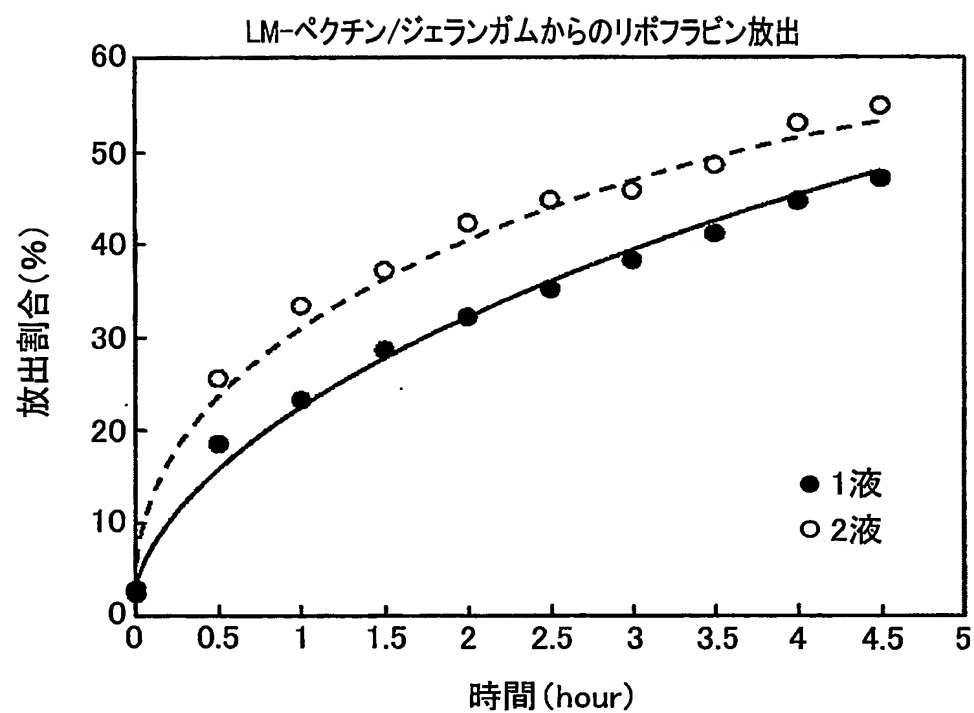


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/02410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K47/36, 9/08, 47/04, 47/02, 47/32, 47/34, 31/43, 31/7048, 31/65, 31/545, 31/496										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC										
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K47/36, 9/08, 47/04, 47/02, 47/32, 47/34, 31/43, 31/7048, 31/65, 31/545, 31/496										
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">Jitsuyo Shinan Koho</td> <td style="width: 33%;">1922-1996</td> <td style="width: 33%;">Jitsuyo Shinan Toroku Koho</td> <td style="width: 33%;">1996-2002</td> </tr> <tr> <td>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1971-2002</td> <td>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1994-2002</td> </tr> </table>			Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002	Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002							
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002							
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT										
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.								
X	WO 88/07862 A1 (FARMA FOOD A/S), 20 October, 1988 (20.10.88), Claims; example 4 & EP 286085 A1 & JP 2-502908 A	1-22								
X	JP 46-21672 B1 (Garando Richado Buraun), 19 June, 1971 (19.06.71), Examples (Family: none)	1-22								
X	JP 58-152820 A (Kyosei Seiyaku Kabushiki Kaisha), 10 September, 1983 (10.09.83), Claims; example of prescription (Family: none)	1-22								
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.										
*	Special categories of cited documents:									
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance									
"E"	earlier document but published on or after the international filing date									
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)									
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means									
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed									
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention									
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone									
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art									
"&"	document member of the same patent family									
Date of the actual completion of the international search 16 May, 2003 (16.05.03)		Date of mailing of the international search report 27 May, 2003 (27.05.03)								
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer								
Facsimile No.		Telephone No.								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02410

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 52-83964 A (Warner-Lambert Co.), 13 July, 1977 (13.07.77), Full text (Family: none)	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02410

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The "method characterized by using --- an aqueous solution of a water-soluble polymer --- as a constituent of a liquid oral preparation" in claim 23 involves a method wherein an aqueous solution of a water-soluble polymer is used as a constituent of a liquid oral (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02410

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

preparation to be administered orally. Accordingly, claim 23 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K47/36, 9/08, 47/04, 47/02, 47/32, 47/34, 31/43, 31/7048, 31/65, 31/545, 31/496		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K47/36, 9/08, 47/04, 47/02, 47/32, 47/34, 31/43, 31/7048, 31/65, 31/545, 31/496		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1992-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2002年 日本国実用新案登録公報 1996-2002年 日本国登録実用新案公報 1994-2002年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 88/07862 A1 (FARMA FOOD A/S) 1988. 10. 20, CLAIMS, EXAMPLE4, & EP 286085 A1 & JP 2-502908 A	1-22
X	JP 46-21672 B1 (ガーランド・リチャード・ブラウン) 1971. 06. 19, 例 (ファミリーなし)	1-22
X	JP 58-152820 A (共成製薬株式会社) 1983. 09. 10, 特許請求の範囲, 処方例 (ファミリーなし)	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16. 05. 03	国際調査報告の発送日 27.05.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 52-83964 A (ウオーナー・ランバート・カンパニー) 1977. 07. 13, 全文 (ファミリーなし)	1-22

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲23の「...水溶性高分子水溶液を、...経口液状製剤の構成成分として使用することを特徴とする方法」なる表現では、水溶性高分子水溶液を経口投与する際の経口液状製剤の構成成分として使用する方法も包含されるところ、請求の範囲23は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT 規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。